

10/519549

DT01 Rec'd PCT/PTC 28 DEC 2004

DOCKET NO.: 263100US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Alexander WARTINI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/07455

INTERNATIONAL FILING DATE: July 10, 2003

FOR: PROCESS FOR THE PREPARATION OF MACROCYCLIC KETONES BY
DIECKMANN CONDENSATION IN THE GAS PHASE

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

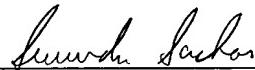
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Germany	102 32 750.5	18 July 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/07455. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 02 SEP 2003

WIPO

PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 32 750.5

Anmeldetag: 18. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von macro-
cyclischen Ketonen durch Dieckmann-
Kondensation in der Gasphase

IPC: C 07 C 45/45

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

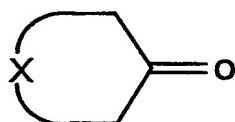
München, den 08. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von makrocyclischen Ketonen der
5 allgemeinen Formel I

10



(I),

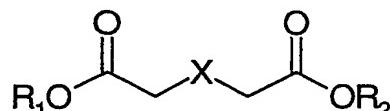
wobei

15 X einen ein- oder mehrfach ungesättigten oder gesättigten
C₁₀-C₁₇-Alkylrest bedeutet, der gegebenenfalls durch einen
C₁-C₆-Alkylrest substituiert sein kann,

20 durch direkte Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen

Formel II

25



(II),

wobei

30 R₁, R₂ jeweils unabhängig voneinander gleich oder verschieden
sein können und Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten und
X die oben angegebene Bedeutung besitzt, in der Gasphase
an einem heterogenen Katalysator.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die
Umsetzung bei Temperaturen von 200 bis 600°C stattfindet.
- 35 3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, dass als Katalysator ein Festbettkatalysator
verwendet wird.
- 40 4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekenn-
zeichnet, dass als Katalysator ein Heterogenkatalysator,
enthaltend als Aktivkomponenten Oxide, Hydroxide oder
Carboxylate der I. bis VIII. Nebengruppe, oder der II.,
III. und IV. Hauptgruppe, eingesetzt wird.

45

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator ein Heterogenkatalysator enthaltend als Aktivkomponenten Oxide, Hydroxide oder Carboxylate der Nebengruppen I. bis VIII. eingesetzt wird.
- 10 6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator ein Heterogenkatalysator, enthaltend als Aktivkomponenten Oxide, Hydroxide oder Carboxylate der IV. Nebengruppe, eingesetzt wird.
- 15 7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator mit Oxiden der I. Hauptgruppe dotiert ist.
- 20 8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator TiO_2 verwendet wird.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator mit Alkali- oder Erdalkali-
25 metalloxiden dotiertes TiO_2 verwendet wird.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel I, ausgewählt sind aus der Gruppe Exalton oder Cibeton.
- 25 11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel II ausgewählt sind aus der Gruppe 1,16-Hexadecanidisäuredimethylester oder 1,18-Octadec-9-endicarbonsäuredimethylester.
- 30 12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart von 0 bis 30 Gew.-% Wasser bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel II durchgeführt wird.

35

40

45

Verfahren zur Herstellung von macrocyclischen Ketonen durch
Dieckmann-Kondensation in der Gasphase

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von macrocyclischen Ketonen (C_{13} - C_{20}) durch Dieckmann-Kondensation in der Gasphase an einem heterogenen Katalysator. Das Verfahren 10 findet insbesondere Anwendung bei der Herstellung von Riechstoffen, beispielsweise Zibeton und Exalton, die in breiten Bereichen der Parfüm- und Kosmetikindustrie eingesetzt werden.

Die bisher angewandten Synthesemethoden basieren zumeist auf 15 einer konventionellen intramolekularen Kondensationsreaktion, wie der Dieckmann-Kondensation in der Flüssigphase.

Die Synthese beispielsweise von Zibeton durch Dieckmann-Cyclisierung von 9-Octadecen-1,18-dicarbonsäuredialkylestern 20 und anschließende Verseifung und Decarboxylierung des entsprechenden erhaltenen β -Ketoesters ist schon lange bekannt (z.B.: J. Tsuji, Tetrahedron Lett., 21, 2955-2958 (1980); Y. Choo, J. Am. Oil Chem. Soc. 71, 911-913 (1994))

25 Von H.W. Bost (Perfumer & Flavorist, 1982, 7, 57) wird eine Reaktion eines gesättigten Diesters in der Gasphase an einem Thoriumoxid-Katalysator beschrieben. Die Ausbeuten liegen hier aber mit 14 % deutlich niedriger als in den gängigen Cyclisierungen unter Hochverdünnung.

30 Die bislang bekannten Methoden zur Herstellung von macrocyclischen Ketonen aus linear endständigen Diestern haben jedoch folgende gravierende Nachteile:

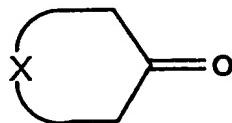
- 35 1) Es muss eine starke Base in stöchiometrischer Menge eingesetzt werden.
- 2) Die Reaktion muss zur Erzielung guter Ausbeuten unter hoher Verdünnung durchgeführt werden.
- 3) Der intermediär gebildete β -Ketoester muss in einem 40 getrennten Schritt verseift und decarboxyliert werden.
- 4) Bei der Gasphasenreaktion werden extrem niedrige Ausbeuten erzielt. Der verwendete Katalysator ist teuer.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es ein Herstellverfahren 45 für makrocyclische Ketone zu entwickeln, dass eine vereinfachte, wirtschaftlichere Herstellweise ermöglicht.

2

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst, durch ein Verfahren zur Herstellung von makrocyclischen Ketonen der allgemeinen Formel I

5



(I),

wobei

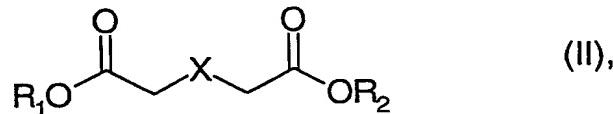
10

X einen ein- oder mehrfach ungesättigten oder gesättigten C₁₀-C₁₇-Alkylrest bedeutet,
der gegebenenfalls durch einen C₁-C₆-Alkylrest substituiert sein kann,

15

durch direkte Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel II

20



(II),

wobei

25 R₁, R₂ jeweils unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten und X die oben angegebene Bedeutung besitzt

in der Gasphase an einem heterogenen Katalysator.

30

Dabei werden die linear endständigen Dicarbonsäuren, Monoester-monocarbonsäuren bzw. die Dialkylester der allgemeinen Formel II verdampft und in der Gasphase an heterogenen Katalysatoren direkt zum Keton cyclisiert.

35

Unter einem ein- oder mehrfach ungesättigten oder gesättigten C₁₀-C₁₇-Alkylrest versteht man beispielsweise einen

-(CH₂)₁₂-40 -(CH₂)₁₄--CH(CH₃)-(CH₂)₁₁--CH=CH-(CH₂)₈-CH=CH--CH₂-CH₂-CH=CH-(CH₂)₆-CH=CH-CH₂-CH₂--(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₆- oder einen45 -CH₂-CH₂-CH=CH-(CH₂)₈-CH₂-CH=CH-CH₂-Rest,bevorzugt einen -(CH₂)₁₂- oder einen -(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₆-Rest.

Unter einem C₁-C₆-Alkylrest versteht man, wenn nicht anders angegeben, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, t-Butyl-, Pentyl- oder die Hexylgruppe.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden durch das erfindungsgemäße Verfahren die Riechstoffe Exalton (Cyclopentadecanon) oder Cibeton (cis-9-Cycloheptadecen-1-on) hergestellt.

10

Die Herstellung der Verbindungen der Formel II erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z.B. JAOCs, Vol. 71, No. 8 (1994), S. 911-913 oder Tetrahedron Lett. Vol. 21, (1980), S. 2955-2958) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die Synthese bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe der Verbindungen der Formel II können gewünschtenfalls auch *in situ*, ohne vorherige Isolierung der Verbindungen der Formel II direkt weiter zu den Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

Der Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, dass die normalerweise bei einer in Lösung durchgeföhrten Dieckmann-Kondensation üblichen Schritte Cyclisierung, Verseifung und anschließende Decarboxylierung in einem einzigen Schritt in der Gasphase, ohne Isolierung der jeweiligen Zwischenprodukte stattfinden. Der weitere Vorteil besteht darin, dass weniger Lösungsmittel benötigt wird, was zu einem Kostenvorteil und einer reduzierten Abfallmenge führt, die gegebenenfalls aufgearbeitet werden müsste.

Das Verfahren kann sowohl in der Wirbelschicht als auch im Festbett durchgeführt werden. Vorzugsweise findet die Umsetzung jedoch im Festbett statt.

Die Cyclisierung wird bei Temperaturen von 200 bis 600°C, bevorzugt 250 bis 500°C, durchgeführt. Grundsätzlich ist die Reaktion sowohl im Vakuum, bei Normaldruck und unter erhöhtem Druck möglich. Zur einfacheren Verdampfung der hochsiedenden Edukte ist die Umsetzung im Vakuum oder bei Normaldruck vorzuziehen.

Die Reaktion kann gegebenenfalls unter Zugabe geringer Mengen Wasser durchgeführt werden, um nach der Cyclisierung Esterhydrolyse-Schritte zu begünstigen. Das Wasser kann dabei auf einmal oder in mehreren Schritten an einem beliebigen Punkt

des Verfahrens, jedoch bevor das Gemisch den Katalysator vollständig passiert hat, zugegeben werden (z.B. enthält II bereits Wasser oder Wasser wird im Verdampfer zugesetzt).

- 5 Geeignete Katalysatoren für das erfindungsgemäße Verfahren sind alle Heterogenkatalysatoren, welche Aktivkomponenten enthalten, die in der Lage sind Carbonsäuren, Carbonsäureester oder Carbonsäurenitrile in der Gasphase zu Ketonen umzusetzen. Beispiele für solche Aktivkomponenten sind Oxide, Hydroxide oder Carboxylate
- 10 der Nebengruppen I-VIII, oder der II., III. und IV. Hauptgruppe. Bevorzugt werden Oxide, Hydroxide oder Carboxylate der I. bis VIII. Nebengruppe eingesetzt, insbesonders bevorzugt der der IV. Nebengruppe. Die Katalysatoren sind oft noch mit weiteren Komponenten (z.B. Oxide der I. Hauptgruppe) dotiert und können
- 15 sowohl als Vollkontakte, als auch als Trägerkatalysatoren eingesetzt werden. Als Trägermaterialien kommen in der Katalysatorchemie übliche Materialien beispielsweise SiO_2 oder Al_2O_3 in Frage.
- 20 Mit besonderem Vorteil verwendet man TiO_2 , insbesondere mit Alkali- oder Erdalkalimetalloxiden dotiertes TiO_2 , d.h. etwa 2 bis 10 Gew.-% Na_2O und/oder K_2O enthaltendes TiO_2 . Die Herstellung der Katalysatoren erfolgt gemäß den in EP 352 674 beschriebenen Verfahren.
- 25 Zur Durchführung des Verfahrens wird die Verbindung II als Flüssigkeit oder als Schmelze oder als Lösung in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Tetrahydrofuran verdampft und anschließend gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Gases oder Gemische verschiedener inerter Gase, wie Stickstoff, Kohlendioxid oder Helium bei der gewünschten Reaktionstemperatur gasförmig über den fest angeordneten Katalysator oder durch einen Gasstrom aufgewirbelten Katalysator geleitet. Um nach der Cyclisierung Esterhydrolyse-Schritte zu begünstigen, kann die Reaktion unter Zusatz geringer Mengen Wasser durchgeführt werden. Vorteilhaft arbeitet man mit 0 bis 30 Gew.-% Wasser, bevorzugt mit 5 bis 15 Gew.-% Wasser bezogen auf die Menge an eingesetztem II.
- 40 Die Reaktionsprodukte werden mittels geeigneter Kühlvorrichtungen kondensiert oder mit einem geeigneten Lösungsmittel niedergeschlagen (Quench) und anschließend fraktioniert destilliert. Reaktionsprodukte mit noch unumgesetztem Ausgangsmaterial lassen sich gegebenenfalls erneut ohne weitere Reinigung direkt in die 45 Cyclisierungsreaktion zurückführen.

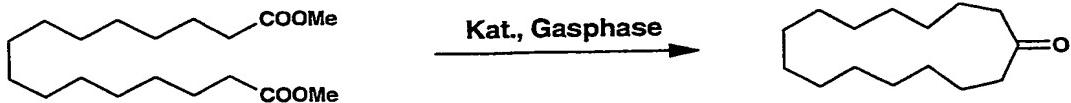
Das Verfahren kann sowohl kontinuierlich als auch als Batch-Verfahren durchgeführt werden. Bevorzugt ist jedoch die kontinuierliche Fahrweise.

- 5 Das erfindungsgemäße Verfahren benötigt keine stöchiometrische Menge starker Basen keine Lösungsmittel oder sonstige Hilfsstoffe und liefert direkt die makrocyclischen Ketone in guten Ausbeuten und Selektivitäten.

10 Beispiele

Beispiel 1: Herstellung von Exalton aus 1,16-Hexadecandisäure-diethylester

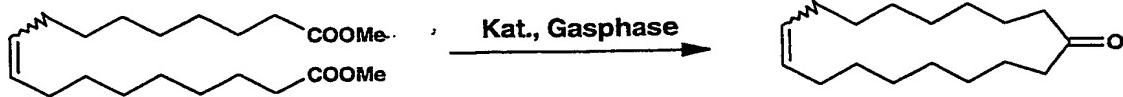
15



- 20 Eine Lösung von 10 g 1,16-Hexadecandisäurediethylester in 120 ml Tetrahydrofuran wurde in einem Gasphasen-Rohrreaktor bei 270°C verdampft und mit Stickstoff bei 350°C über einen Katalysator ($\text{TiO}_2 + 2\% \text{K}_2\text{O}$) geleitet. Anschließend wurde kondensiert und fraktioniert destilliert. Die Ausbeute betrug 78 % bei einer
25 Selektivität von > 90 %.

Beispiel 2: Herstellung von Zibeton aus 1,18-Octadec-9-en-dicarbonsäuredimethylester

30



- 35 Eine Lösung von 1,18-Octadec-9-endicarbonsäuredimethylester in Toluol in einem Volumenverhältnis von 1:9 wurde soweit mit Wasser gesättigt, dass es gerade nicht mehr zu einer Phasentrennung kommt. Diese Lösung wurde bei 380°C in einem Gasphasen-Rohrreaktor verdampft und mit Stickstoff bei 450°C über einen Katalysator
40 ($\text{TiO}_2 + 2\% \text{K}_2\text{O}$) geleitet. Anschließend wurde kondensiert und fraktioniert destilliert. Die Ausbeute betrug 45 % bei einer Selektivität von 70 %.

Verfahren zur Herstellung von macrocyclischen Ketonen durch
Dieckmann-Kondensation in der Gasphase

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
von makrocyclischen Ketonen der allgemeinen Formel I

10



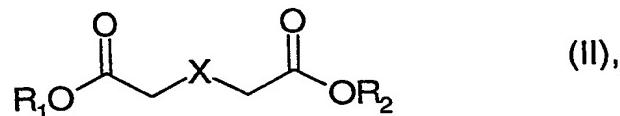
15 wobei

X einen ein- oder mehrfach ungesättigten oder gesättigten
C₁₀-C₁₇-Alkylrest bedeutet, der gegebenenfalls durch einen
C₁-C₆-Alkylrest substituiert sein kann,

20

durch direkte Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen
Formel II

25



wobei

30

R₁, R₂ jeweils unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein
können und Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten und X die
oben angegebene Bedeutung besitzt, in der Gasphase an einem
heterogenen Katalysator.

35

40

45